

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>C07D 263/20, 413/10, A61K 31/421, 31/422, A61P 31/04, C07D 413/12</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/29396</b>
		<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b>	<b>25. Mai 2000 (25.05.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/08469 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. November 1999 (05.11.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 53 001.3      17. November 1998 (17.11.98)    DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BARTEL, Stephan [DE/DE]; Zu den Birken 26, D-51515 Kürten (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). HÄRTER, Michael [DE/DE]; Maushäuschen 15, D-42489 Wülfrath (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42439 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> NOVEL SUBSTITUTED PHENYLOXAZOLIDONE DERIVATIVES			
<b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE SUBSTITUIERTE PHENYLOXAZOLIDON-DERIVATE			
<b>(57) Abstract</b>  The invention relates to novel substituted phenyloxazolidone derivatives, to a method for producing them, to pharmaceutical compositions containing them and to their use for producing medicaments, especially for producing antibacterial medicaments for treating human beings and animals.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenyloxazolidon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von antibakteriellen Arzneimitteln zur Behandlung von Menschen und Tieren.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

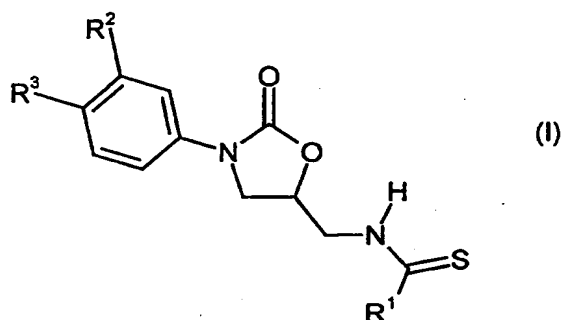
### Neue substituierte Phenyloxazolidon-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenyloxazolidon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammen-  
5 setzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von antibakteriellen Arzneimitteln zur Behandlung von Menschen und Tieren.

Antibakteriell wirksame Oxazolidon-Derivate, die am Stickstoff des Oxazolidon-  
10 gerüsts eine substituierte Phenylgruppe aufweisen, sind im Stand der Technik bekannt (vgl. WO 96/23788, WO 93/09103, WO 93/23384, WO 95/14684, WO 94/13649, WO 95/07271, WO 97/09328, WO 97/21708, WO 97/30981, EP-A-0 127 902, EP-A-0 184 170, EP-A-0 316 594, EP-A-0 311 090, EP-A-0 352 781 sowie WO 97/30995). Diese in 3-Stellung durch substituierte  
15 Phenylgruppen substituierte Oxazolidone weisen in der 5-Stellung z. B. einen Carbonylaminomethylsubstituenten auf, der am Carbonylkohlenstoffatom weitere Substituenten tragen kann. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung stellten sich die Aufgabe, neue phenylsubstituierte Oxazolidon-Derivate mit antibakterieller Wirk-  
20 samkeit zu finden, und es gelang ihnen, neue thiocarbonylaminomethyl-substituierte Oxazolidone mit substituierten Phenylresten in der 3-Position des Oxazolidons zu finden, die über eine außerordentlich starke antibakterielle Wirksamkeit verfügen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

- 2 -



worin

$R^1$  -OR<sup>4</sup>, worin R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl ist, oder

5

-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ist, worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl, das gegebenenfalls über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, bedeuten,

10

$R^2$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, Hydroxy oder Halogen ist,

$R^3$  eine gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte, carbomono-, bi- oder tricyclische Gruppe oder eine gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte, heteromono-, heterobi- oder heterotricyclische Gruppe ist, oder

15

$R^3$   $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{---}R^7$ , worin R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl,

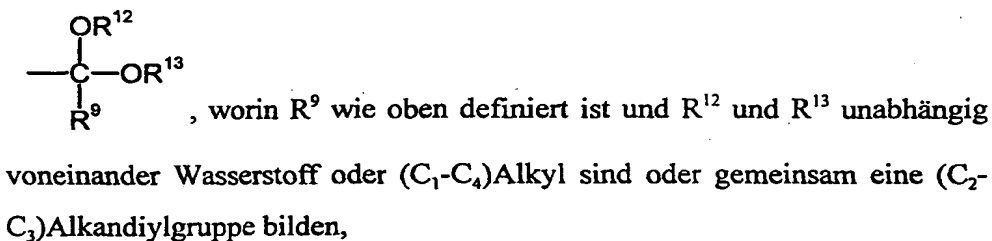
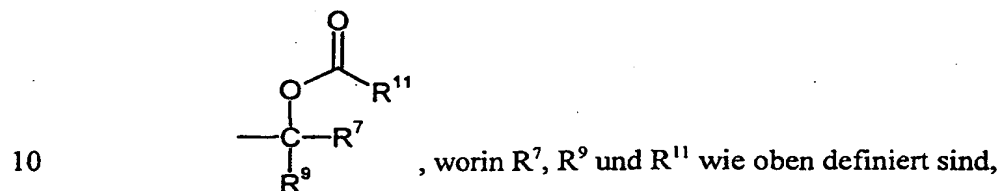
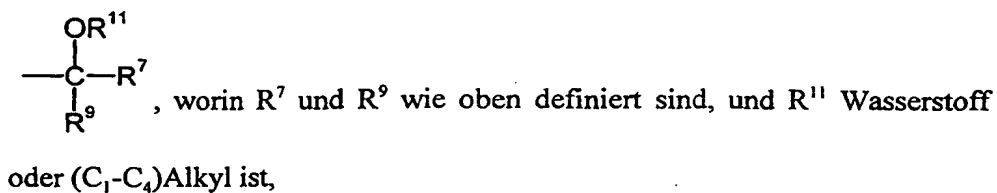
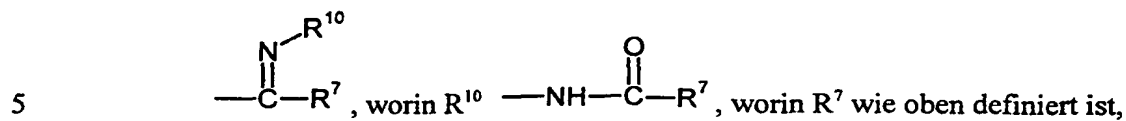
oder  $\text{---}\overset{\text{R}^8}{\parallel}\text{N}\text{---}R^7$  ist, worin R<sup>7</sup> wie oben definiert ist, und R<sup>8</sup> -NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, worin R<sup>7</sup> unabhängig wie R<sup>7</sup> oben definiert und R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl ist, oder -OR<sup>7</sup> ist, worin R<sup>7</sup> wie oben definiert ist, oder

20

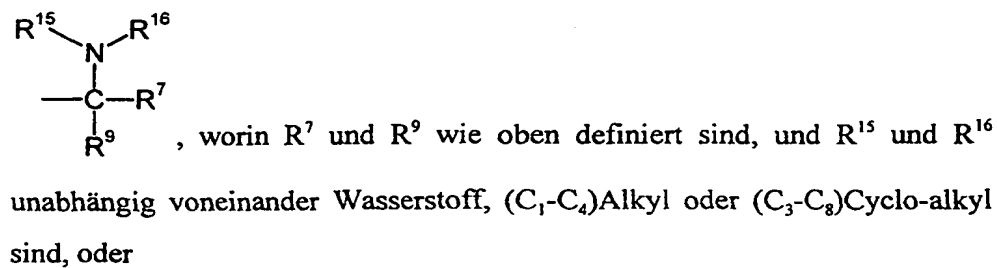
- 3 -

$R^3$  Halogen,

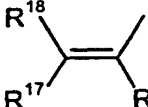
$(C_2-C_5)$ Alkynyl,



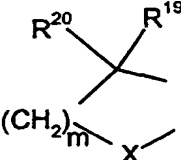
15



- 4 -

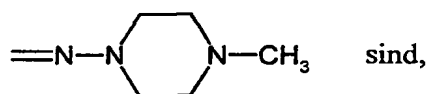
$R^3$ 

 ist, worin  $R^{11}$  wie oben definiert ist,  $R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $-NO_2$  oder  $-CN$  sind, oder

$R^2$  und  $R^3$  gemeinsam eine Gruppe der Formel

5
 
 bilden, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,

$X-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{11}$  ist, worin  $R^{11}$  wie oben definiert ist, und  $R^{19}$  und  $R^{20}$  beide Wasserstoff, Wasserstoff und Hydroxy, Wasserstoff und  $-N(R^{18})_2$  oder zusammen  $=O$ ,  $=NOH$ ,  $=NOR^{21}$ , worin  $R^{21}$   $(C_1-$

10
  $C_4)$ Alkyl ist,  $=N-O-\overset{O}{\parallel}C-R^{22}$ , worin  $R^{22}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl,  $(C_3-C_4)$ Cycloalkyl oder  $-OR^{21}$  ist, worin  $R^{21}$  wie oben definiert ist, oder

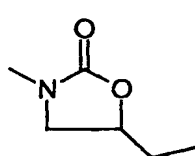


und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

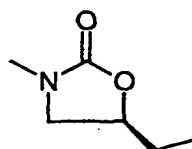
15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racem-  
 20 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechenden Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen des Oxazolidongerüsts:



(A) (racemisch)



(B) (enantiomer)

5

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

10

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

15

20

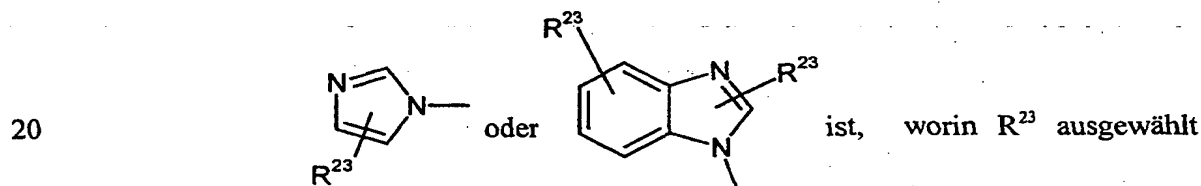
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl sowie deren verzweigtkettige isomere Formen. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, daß (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

25

- Desweiteren leiten sich aus dieser Definition die entsprechenden Bedeutungen des Alkylanteils in funktionalisierten Gruppen ab, wie z.B. (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkynyl (z.B. Ethinyl, Propinyl etc.), (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl (z.B. Vinyl, Propenyl etc.), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl etc.), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy (wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy etc.), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl, n-Hexoxycarbonyl etc.) etc.
- 10 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl steht für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt. Bevorzugt sind der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring.
- 15 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.
- Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind.
- 20 Eine gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte, carbomono-, bi- oder tricyclische Gruppe für R<sup>3</sup> schließt Carbomono-, bi- oder tricyclische Gruppen ein, wobei, wenn es sich um bi-oder tricyclische Reste handelt, die Zyklen aneinanderkondensiert vorliegen können, über eine Bindung miteinander verbunden sein können oder über zwei Bindungen miteinander verbunden sein können (spirocyclische Verbindungen), und diese Zyklen, sofern mehr als zwei im Rest vorliegen, unabhängig voneinander gesättigt, ungesättigt und/oder aromatisch sein können. Diese Gruppe kann ferner substituiert oder unsubstituiert sein. Derartige Gruppen sind an sich im Stand der Technik bekannt und sind beispielsweise in dem oben beschriebenen Stand der Technik beschrieben.
- 25
- 30

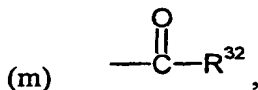
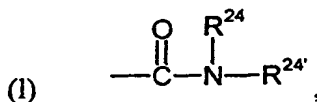
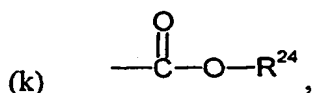
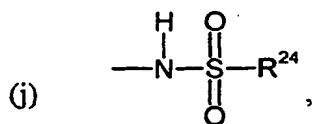
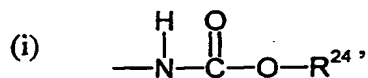
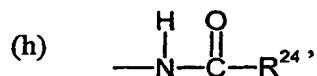
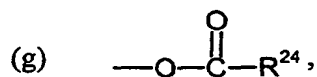
Analog schließen gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte heteromono-, heterobi- oder heterotricyclische Gruppen für  $R^3$  heteromono-, heterobi- oder heterotricyclische Gruppen, die mindestens ein Heteroatom, bevorzugt 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus S, N oder O enthalten, ein, wobei die Zyklen kondensiert vorliegen können, durch eine Bindung miteinander verbunden sein können oder, wie im Falle der Spiroverbindungen über zwei Bindungen miteinander verbunden sein können. Diese Definition schließt auch Reste  $R^3$  ein, in denen gleichzeitig carbocyclische und heterocyclische Gruppen vorkommen. Die einzelnen Zyklen können, wenn mehr als zwei vorliegen, unabhängig voneinander gesättigt, ungesättigt und/oder aromatisch sein und substituiert sein. Derartige Gruppen sind an sich ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt und werden beispielsweise durch den in der Einleitung erwähnten Stand der Technik beschrieben. Konkrete Beispiele für  $R^3$  werden in der folgenden bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschrieben, in der

$R^3$  ausgewählt wird aus den Gruppen der Formeln:



wird, aus der Gruppe der Substituenten die besteht aus:

- 25
- (a) Wasserstoff
  - (b) Halogen,
  - (c)  $-OR^{24}$ ,
  - (d)  $-SR^{24}$ ,
  - (e)  $-S(O)_nR^{24}$ , worin n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist,
  - (f) Cyano,



(n)  $(\text{C}_1\text{--C}_8)\text{Alkyl}$  oder  $(\text{C}_3\text{--C}_8)\text{Cycloalkyl}$  ist, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe der oben genannten Substituenten (a) bis (m) ausgewählt werden,

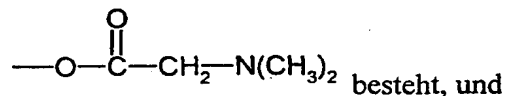
(q) Phenyl ist, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe der oben genannten Substituenten (a) bis (n) ausgewählt werden,

worin  $\text{R}^{24}$  und  $\text{R}^{24'}$  unabhängig ausgewählt werden aus:

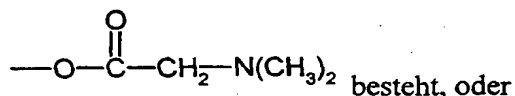
(a) Wasserstoff,

(b)  $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{Alkyl}$  oder  $(\text{C}_3\text{--C}_8)\text{Cycloalkyl}$ , die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Fluor, Chlor,

Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyloxy, oder



- (c) Phenyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyloxy, oder



- R<sup>3</sup> Phenyl oder Pyridyl ist, die wahlweise substituiert sein können mit R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup>, worin R<sup>26</sup> ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

- (a) Wasserstoff,
- (b) Halogen,
- (c) -R<sup>27</sup> und -OR<sup>27</sup>, worin R<sup>27</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,
- (d) -NO<sub>2</sub>, und

R<sup>25</sup> ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

- (a) Wasserstoff,
- (b) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die besteht aus:
  - Halogen;
  - -OH,
  - Oxo, daß nicht in α-Position vorliegt,
  - -S(O)<sub>o</sub>R<sup>28</sup>, worin o eine ganze Zahl von 0, 1 oder 2 ist und R<sup>28</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl ist,
  - -NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> ist, worin R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> gleich oder verschieden sind, und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl,

$\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---OR}^{31}$ , worin m eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3 ist und  $\text{R}^{31}$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl ist,

$\text{---}(\text{O})_p\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---NR}^{32}\text{R}^{33}$ , worin m wie oben definiert und p 0 oder 1 ist und  $\text{R}^{32}$  und  $\text{R}^{33}$  gleich oder verschieden und Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl sind oder gemeinsam eine  $(\text{C}_4\text{--C}_6)$ Alkandiyl-Gruppe bilden, oder  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  gemeinsam  $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---O---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$  oder  $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{R}^{31})\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ , worin  $\text{R}^{31}$  wie oben definiert ist, bilden,

5

(c)  $(\text{C}_2\text{--C}_3)$ Alkenyl,

(d)  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ Cycloalkyl,

(e)  $\text{---OR}^{29}$ , worin  $\text{R}^{29}$  wie oben definiert ist,

(f) Cyano,

(g)  $\text{---S(O)}_o\text{R}^{34}$ , worin o wie oben definiert ist und  $\text{R}^{34}$

15

-  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl, das wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, Cyano,  $\text{---NR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind, und

20

$\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---O---R}^{32}$  besteht, worin  $\text{R}^{32}$  wie oben definiert ist,

-  $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ Alkenyl,

-  $\text{---NR}^{35}\text{R}^{36}$ , worin  $\text{R}^{35}$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl,  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ -Cycloalkyl ist und  $\text{R}^{36}$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl, Alkyl,  $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ Alkenyl,  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ -Cycloalkyl,  $\text{---OR}^{37}$ , worin  $\text{R}^{37}$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl ist, oder  $\text{---NR}^{32}\text{R}^{33}$  ist, worin  $\text{R}^{32}$  und  $\text{R}^{33}$  wie oben definiert sind,

25

- 11 -

-  $\text{-N}_3$ ,-  $\text{---}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}\text{---R}^{38}$ , worin  $\text{R}^{38}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )Alkyl ist,

daß wahlweise mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann,

5

(h)  $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{S}}}\text{---N=S(O)}_p\text{R}^{39}\text{R}^{40}$ , worin p eine ganze Zahl

von 0 oder 1 ist und  $\text{R}^{39}$  und  $\text{R}^{40}$  unabhängig voneinander ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )Alkyl oder gemeinsam eine ( $\text{C}_3\text{-C}_5$ )Alkandiyyl Gruppe bilden,

10

(i)  $\text{---S---}\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}\text{---R}^{38}$ , worin  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert ist,

(j) Tetrazolyl,

(k)  $\text{-NR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

(l)  $\text{-N(R}^{29}\text{)COR}^{38}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

15

(m)  $\text{-NR}^{29}\text{S(O)}_o\text{R}^{38}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$ , o und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

(n)  $\text{-CONR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

(o)  $\text{-COR}^{41}$ , worin  $\text{R}^{41}$

20

- Wasserstoff

- ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )Alkyl, daß wahlweise mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann,

- ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )Alkyl, daß wahlweise mit  $\text{-OR}^{37}$ ,  $\text{-OC(O)R}^{37}$ , worin  $\text{R}^{37}$  jeweils wie oben definiert ist,  $\text{-NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$

25

- 12 -

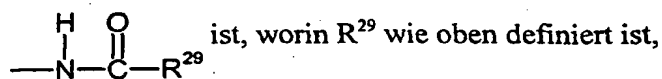
wie oben definiert sind,  $-S(O)_6R^{28}$ , worin

o und  $R^{28}$ , wie oben definiert sind,

- $(C_3-C_8)$ Cycloalkyl,
- $(C_2-C_3)$ Alkenyl, wahlweise substituiert mit  $-CHO$ , oder  $-CO_2R^{37}$  ist,

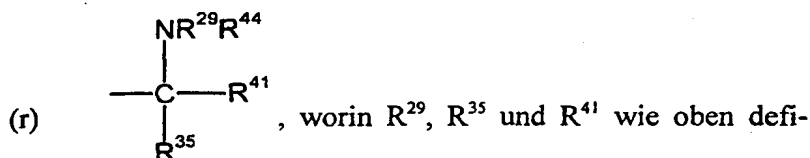
5

- (p)  $-C(=NR^{42})R^{41}$ , worin  $R^{41}$  wie oben definiert ist, und  $R^{42}$   $-NR^{29}R^{30}$ , worin  $R^{29}$  und  $R^{30}$  wie oben definiert sind,  $-OR^{29}$ , worin  $R^{29}$  wie oben definiert ist, oder



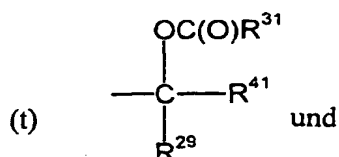
10

- (q)  $-C(R^{41})(OR^{43})(OR^{43'})$ , worin  $R^{41}$  wie oben definiert ist, und  $R^{43}$  und  $R^{43'}$  gleich oder verschieden sein können und  $(C_1-C_4)$ Alkyl sind oder gemeinsam eine  $(C_2-C_3)$ -Alkandiylgruppe bilden,

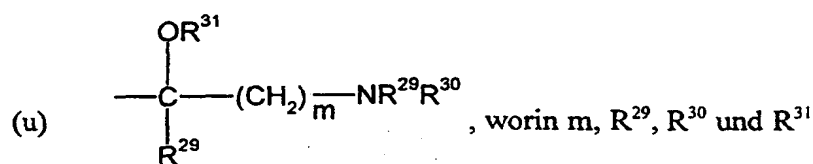


15

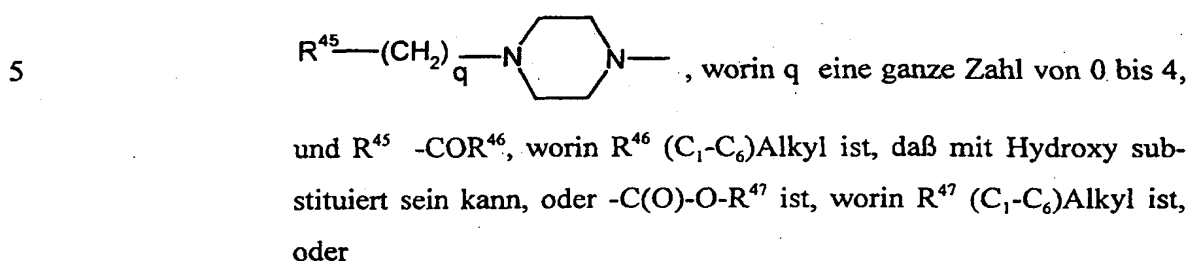
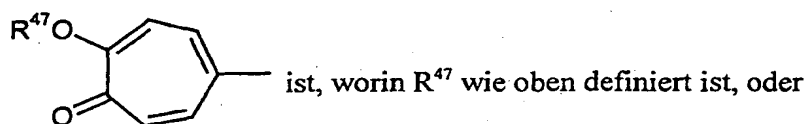
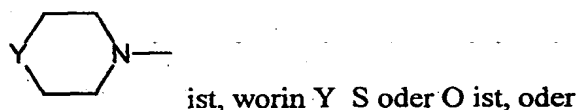
- (s) 
$$\begin{array}{c} \text{OR}^{31} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}^{41} \\ | \\ \text{R}^{29} \end{array}, \text{ worin } R^{29}, R^{31} \text{ und } R^{41} \text{ wie oben definiert sind,}$$



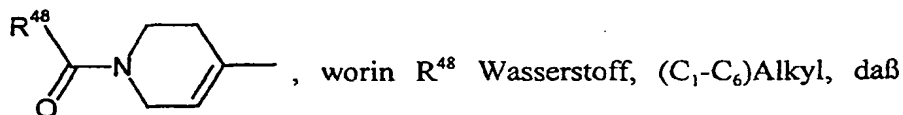
- 13 -



wie oben definiert sind, oder

R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel:10 R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel:R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel:

15

R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel:

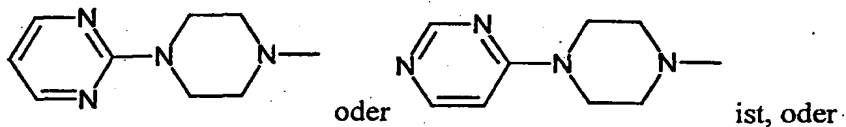
20

wahlweise einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus OH, CN oder Halogen, aufweisen kann, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>49</sup> ist, worin r wie oben definiert ist, und R<sup>49</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl,

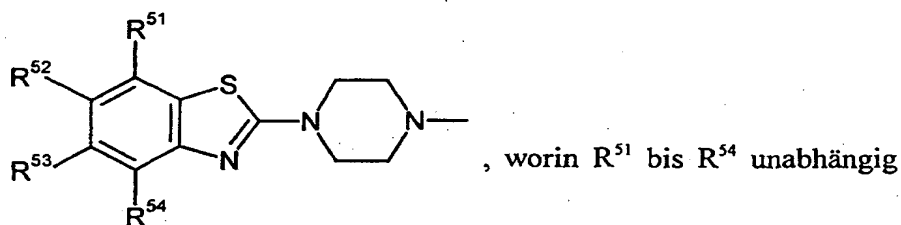
- 14 -

worin  $r$  wie oben definiert ist, oder  $-C(O)R^{50}$  ist, worin  $R^{50}$  ( $C_1$ - $C_6$ )Alkyl ist, oder

$R^3$  eine Gruppe der Formel:

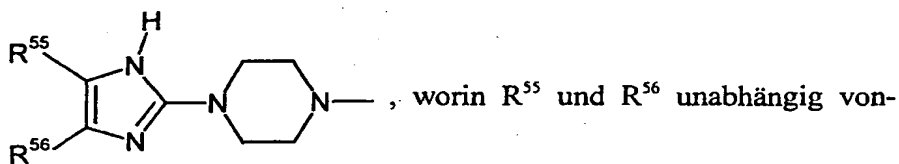


$R^3$  eine Gruppe der Formel:



10 voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff,  $-NO_2$  und Halogen, oder

$R^3$  eine Gruppe der Formel:

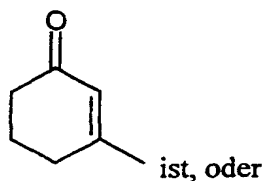


einander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )Alkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )Cycloalkyl oder Phenyl sind oder gemeinsam eine ( $C_1$ - $C_6$ )Alkandiylgruppe bilden, oder

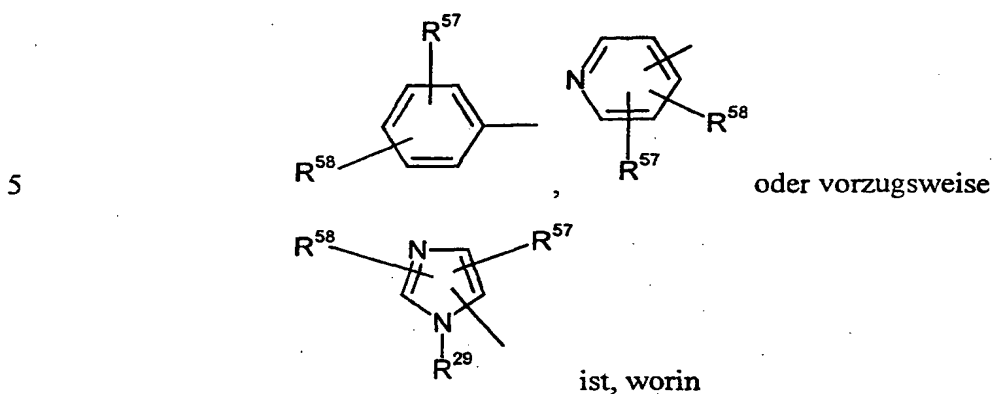
$R^3$  eine Gruppe der Formel:

20

- 15 -



$R^3$  eine Gruppe der Formel:

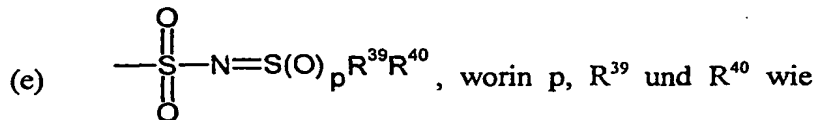


$R^{29}$  wie oben definiert ist,

10  $R^{57}$  ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

- 15
- (a) Wasserstoff,
  - (b)  $-\text{NO}_2$ ,
  - (c)  $-\text{S}(\text{O})_o\text{R}^{59}$  worin o wie oben definiert ist und  $\text{R}^{59}$  ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )Alkyl, daß wahlweise durch einen oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt werden aus der Gruppe die besteht aus,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind, und  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{37}$ , worin  $\text{R}^{37}$  wie oben definiert ist; ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ )Alkenyl oder  $-\text{NR}^7\text{R}^{60}$  ist, worin  $\text{R}^7$  wie oben definiert ist und  $\text{R}^{60}$   $\text{R}^{22}$  oder  $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$  ist, worin  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{32}$  und  $\text{R}^{33}$  wie oben definiert sind,
- 20

(d) Tetrazolyl,



oben definiert sind,

(f) -SH

5



(h) -COR<sup>41</sup>, worin R<sup>41</sup> wie oben definiert ist,

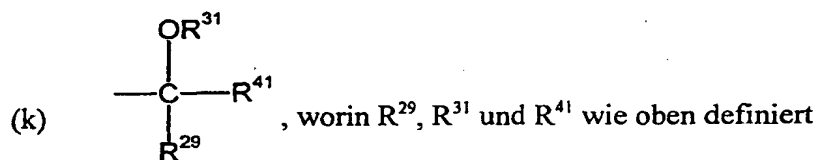
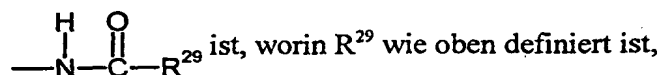
(i) -CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> ist, worin R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> wie oben definiert sind,

10

(j) -C(=NR<sup>42</sup>)R<sup>41</sup>, worin R<sup>41</sup> wie oben definiert ist, und R<sup>42</sup>

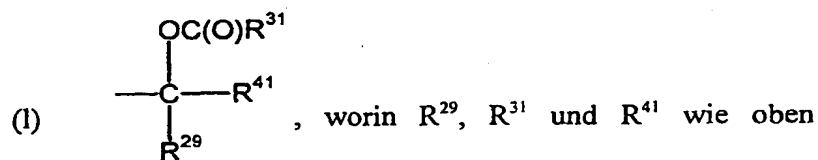
-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, worin R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> wie oben definiert sind,

-OR<sup>29</sup>, worin R<sup>29</sup> wie oben definiert ist, oder

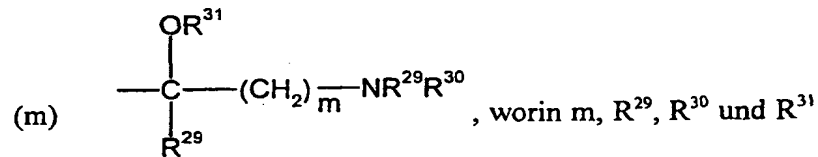


sind,

15



definiert sind,

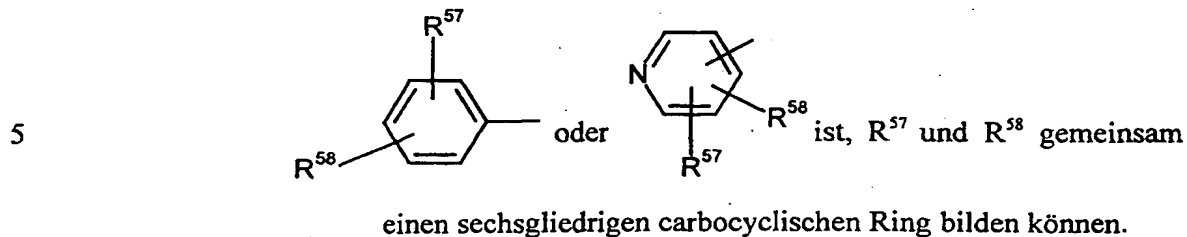


wie oben definiert sind,

(n) -CN

- (o)  $-\text{OR}^{29}$ , worin  $\text{R}^{29}$  wie oben definiert ist,
- (p) Halogen,
- (q)  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,
- (r) 
$$\begin{array}{c} \text{R}^{29} \quad \text{O} \\ | \quad || \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}^{38} \end{array}$$
, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,
- (s) 
$$\begin{array}{c} \text{R}^{29} \\ | \\ -\text{N}-\text{S}-(\text{O})-\text{R}^{38} \end{array}$$
, worin o,  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,
- (t)  $-\text{C}(\text{R}^{41})(\text{OR}^{43})(\text{OR}^{43'})$ , worin  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^{43}$  und  $\text{R}^{43'}$  gleich oder verschieden sein können und  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl sind oder gemeinsam eine  $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ Alkandiylgruppe bilden,
- (u) 
$$\begin{array}{c} \text{NR}^{29}\text{R}^{44} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}^{41} \\ | \\ \text{R}^{35} \end{array}$$
, worin  $\text{R}^{29}$ ,  $\text{R}^{35}$  und  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert sind, und  $\text{R}^{44}$   $-\text{R}^{29}$  oder  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{31}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{31}$  wie oben definiert sind,
- (v)  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ Alkyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die besteht aus:
- Halogen;
  - $-\text{OH}$ ,
  - Oxo, daß nicht in  $\alpha$ -Position vorliegt,
  - $-\text{S}(\text{O})_o\text{R}^{28}$ , worin o und  $\text{R}^{28}$  wie oben definiert sind, oder
  - $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert ist,
- (w)  $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ Alkenyl, und
- (x)  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ Cycloalkyl, und

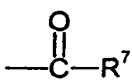
$R^{58}$  Wasserstoff, Halogen,  $OR^{37}$ , worin  $R^{37}$  wie oben definiert ist,  
 $(C_1-C_3)$ Alkyl, oder  $NO_2$  ist,  
 oder wenn  $R^3$

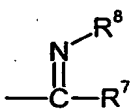


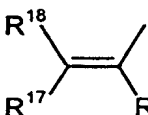
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

10  $R^1$   $-OR^4$ , worin  $R^4$   $(C_1-C_8)$ Alkyl ist, oder  $-NHR^5$  ist, worin  $R^5$   
 Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ Alkyl ist,

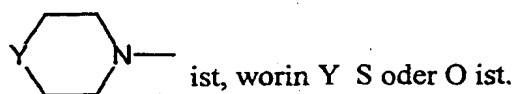
$R^2$  Wasserstoff oder Halogen ist,

15  $R^3$  , worin  $R^7$   $(C_1-C_4)$ Alkyl ist,

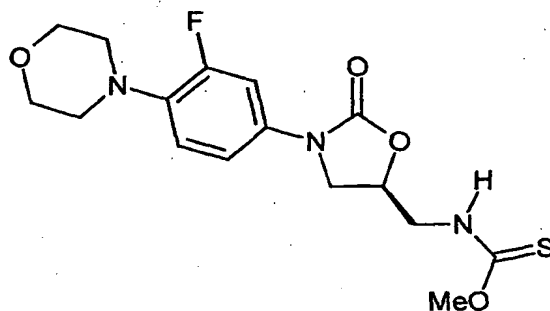
, worin  $R^7$   $(C_1-C_4)$ Alkyl ist und  $R^8 -OR^{7'}$  ist, worin  $R^{7'}$  wie  
 oben definiert ist,

, worin  $R^{11}$  wie oben definiert ist,  $R^{17}$  Wasserstoff und  
 20  $R^{18} -CN$  oder  $-NO_2$  ist oder  $R^{17} -CN$  oder  $-NO_2$  und  $R^{18}$  Wasserstoff  
 ist,

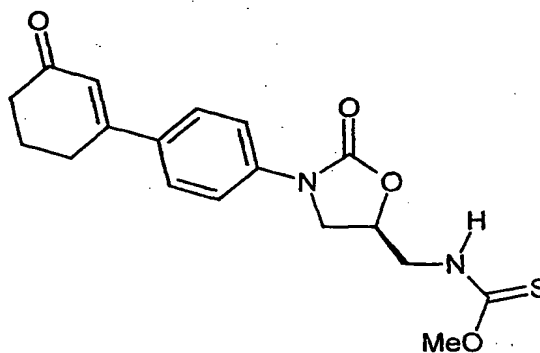
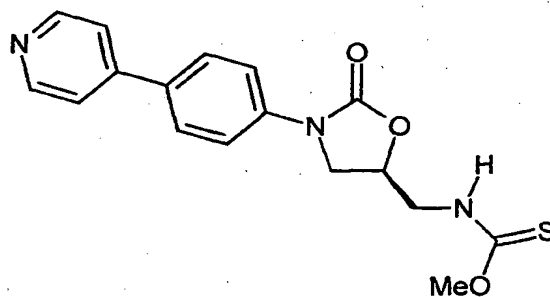
Pyridyl oder



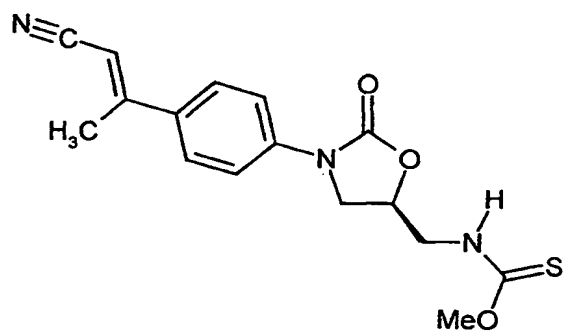
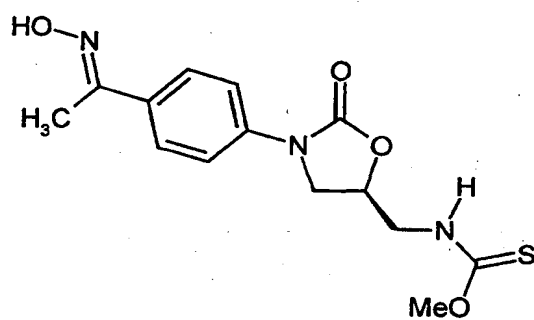
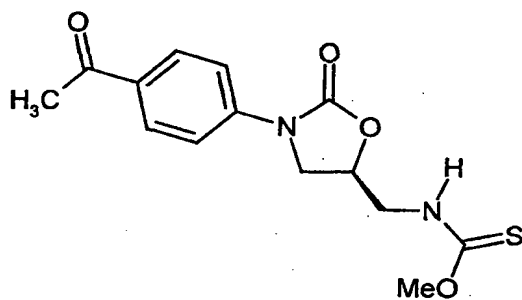
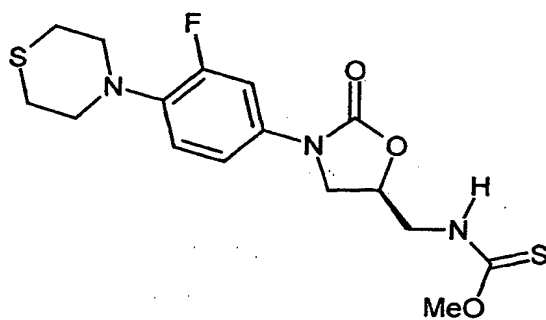
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindungen werden ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus:



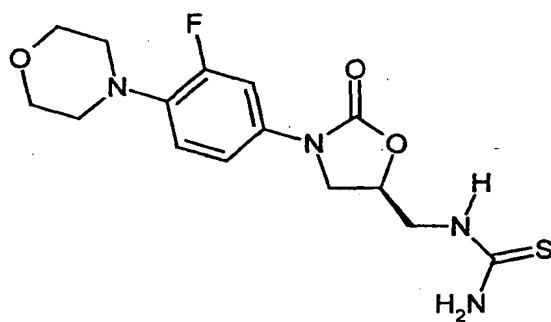
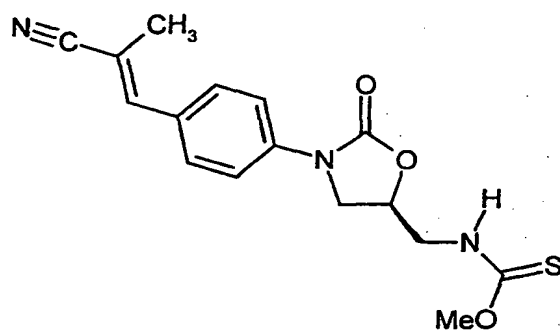
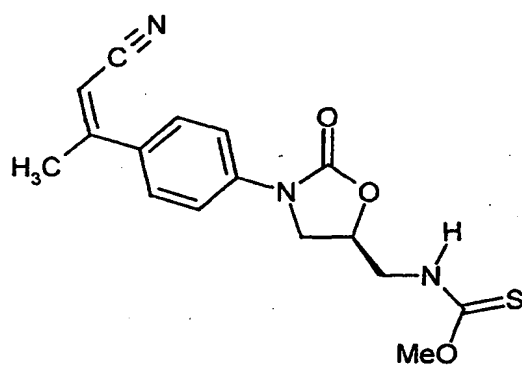
5



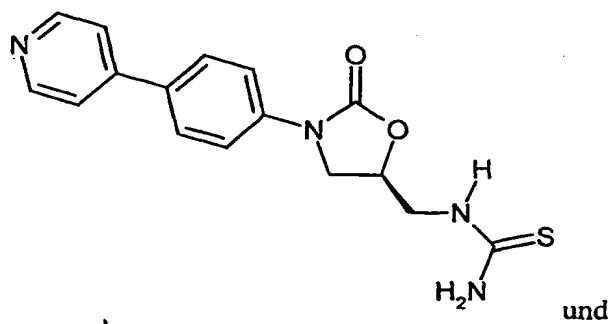
- 20 -

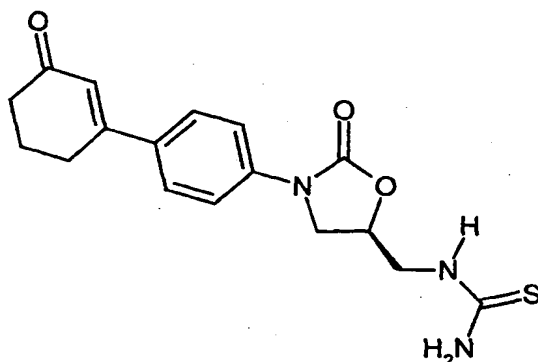


- 21 -



5

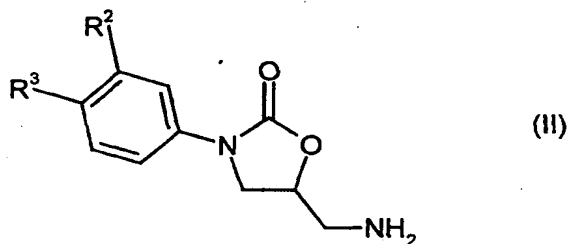




Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, worin

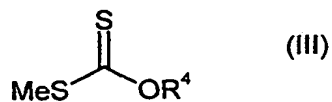
5

a) Verbindungen der Formel (II)



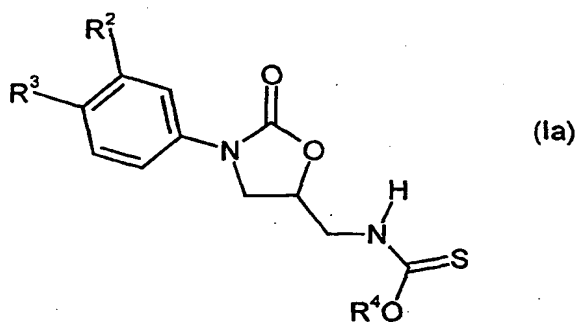
worin  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind, oder deren Salze mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

10



worin  $R^4$  wie oben definiert ist, umgesetzt werden, um Verbindungen der Formel (Ia)

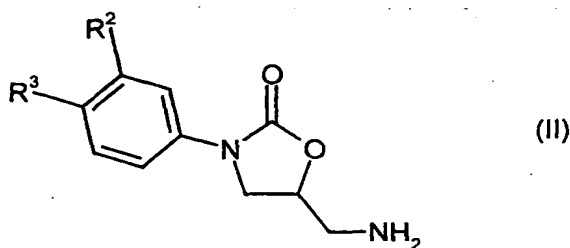
15



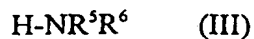
worin  $R^4$  wie oben definiert ist, oder ein Salz davon zu erhalten.

- 5 Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (II) sind an sich bekannt, und die Herstellung dieser Aminverbindungen wird z.B. in dem in der Einleitung erwähnten Stand der Technik beschrieben. Ebenso handelt es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (III) um Verbindungen, die im Stand der Technik bekannt sind.
- 10 Weiterhin werden Verbindungen der Erfindung durch die folgenden Verfahren erhalten:

(b) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

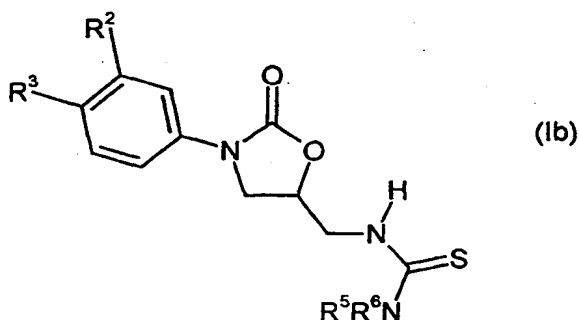


15 worin  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind, werden zunächst in inerten Lösungsmitteln mit  $S=CCl_2$  und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



- 24 -

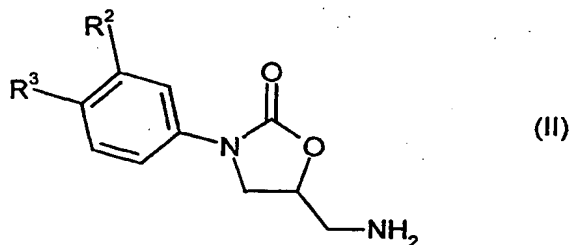
worin  $R^5$  und  $R^6$  wie oben definiert sind, umgesetzt, um Verbindungen der Formel (Ib) zu erhalten



5

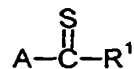
worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  wie oben definiert sind, oder

(c) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



10

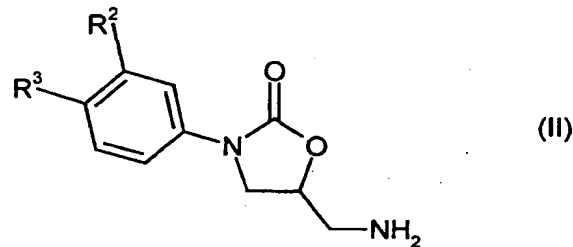
worin  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind, werden in inerten Lösungsmitteln mit Verbindungen der Formel (IV)



15

worin A für Halogen, bevorzugt für Chlor, steht, umgesetzt, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten, oder

(d) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



5 worin  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind, werden mit Ethyldithiocarboxylaten und Triethylamin und im Fall  $R^1 = -NR^5R^6$  mit Thioisocyanaten in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten.

Die Verbindungen der Erfindung finden Verwendung als Arzneimittel.

10 Gegenstand der Erfindung sind somit weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Erfindung in einer Mischung mit mindestens einem pharmazeutisch vertäglichen Trägerstoff umfassen, sowie die Verwendung der Verbindungen der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

15 Wie aus den folgenden Testergebnissen ersichtlich verfügen die Verbindungen der Erfindung über eine hohe antibakterielle Wirksamkeit, die der der analogen Verbindungen gemäß dem Stand der Technik, wie die Vergleichsbeispiele 1 und 2 zeigen, überlegen ist, was überaus überraschend ist.

20 Dazu wurden die MHK-Werte mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor  
25 im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100  $\mu$ l der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100  $\mu$ l Inokulationslösung gegeben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

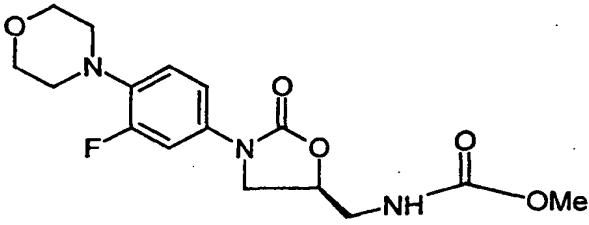
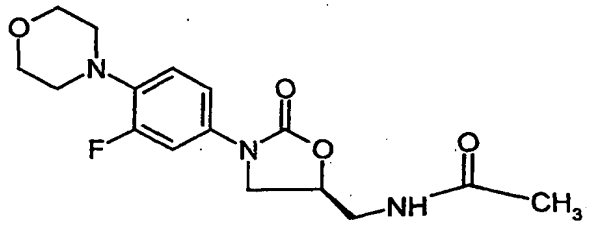
5

Es wurden die folgenden Ergebnisse gefunden:

MHK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ ):

Beispiele	MHK [ $\mu\text{g/ml}$ ] Staph. aureus 133
1	0.5
2	0.13
3	0.13
4	0.5
5	0.25
6	0.5
7	0.5
8	1
9	0.25
10	0.5
11	1
12	0.25



Vergleichsbeispiele	
	4
 <p style="text-align: center;">Linezolid</p>	1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Mycobakterien, Corynebakterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime, gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

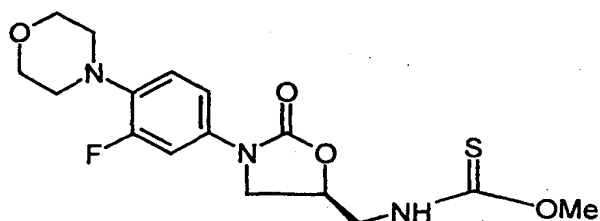
Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

- 5 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zusammensetzungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

- 10 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

**Beispiele****Beispiel 1**

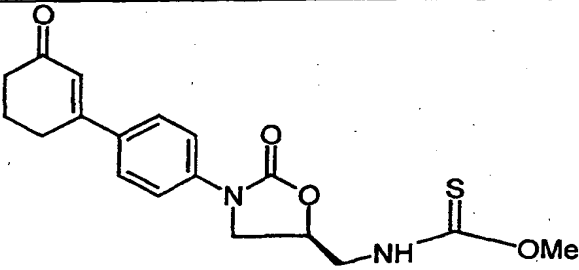
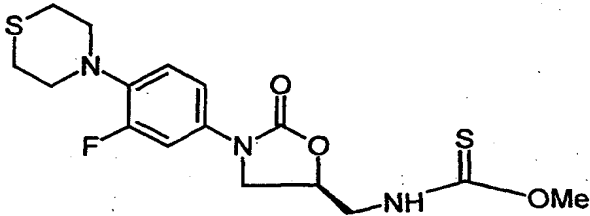
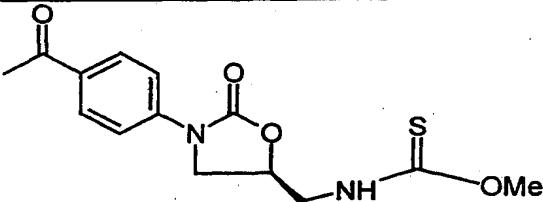
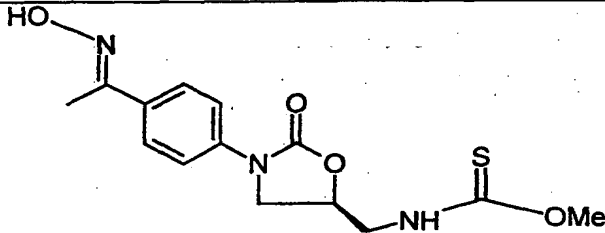
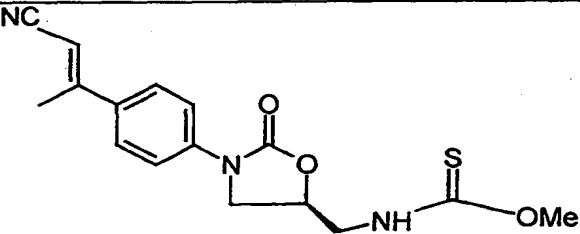
- 5 (5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholinylphenyl)-5-(methoxy-thionocarbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

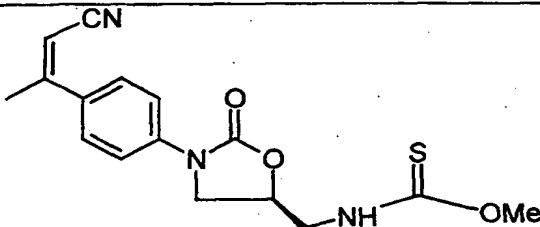
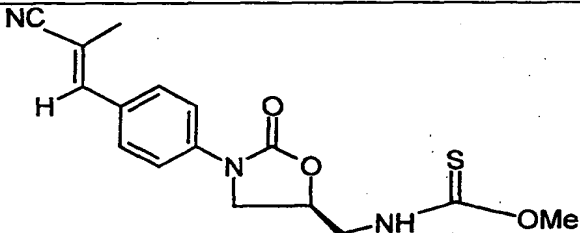
140 mg (0,46 mmol) (5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholinylphenyl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on, 110 mg (0,92 mmol) Thionocarbonylmonomethylmonothiomethylester  
 10 und 0,2ml (1,15 mmol) Hünigbase werden in 5 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engt ein und reinigt an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient).

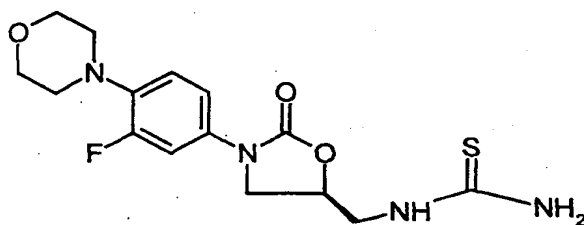
Ausbeute: 60 mg,  $R_F = 0,87$  (Dichlormethan/Methanol 100:7)

- 15 In Analogie zu Beispiel 1 werden aus den literaturbekannten Aminen die folgenden Beispiele erhalten:

Bsp.	Struktur	Ausbeute %	$R_F$ (Dichlormethan/ Methanol)
2		64	0,47 (10:1)

Bsp.	Struktur	Ausbeute %	R <sub>F</sub> (Dichlormethan/ Methanol)
3		62	0,58 (20:1)
4		53	0,77 (100:3)
5		96	0,60 (10:1)
6		24	0,15 (50:1)
7		94 (E/Z- Gemisch)	0,20 (20:1)

Bsp.	Struktur	Ausbeute %	R <sub>F</sub> (Dichlormethan/ Methanol)
8		94 (E/Z- Gemisch)	0,20 (20:1)
9		53	0,40 (5:1)

Beispiel 10

5

(5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholinylphenyl)-5-(aminothionocarbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

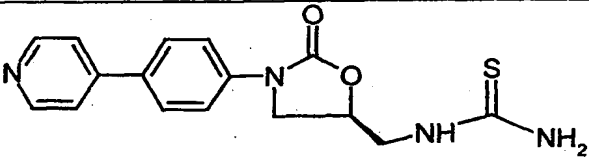
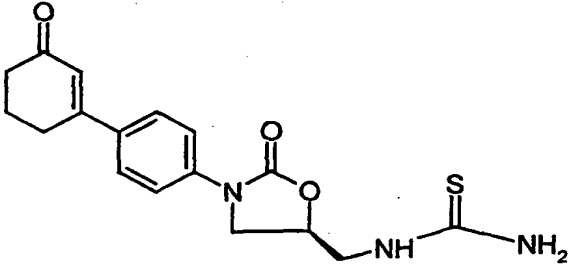
10

400 mg (1,35 mmol) (5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholinylphenyl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on in 12 ml Chloroform/Wasser 1:1 werden bei 0°C mit 410 mg (4 mmol) Calciumcarbonat und 0,15 ml (2 mmol) Thiophosgen versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Das Zwischenprodukt wird in 38 ml Methanol aufgenommen und

mit 19 ml 2N Ammoniak in Methanol versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, engt ein, filtriert ab und trocknet.

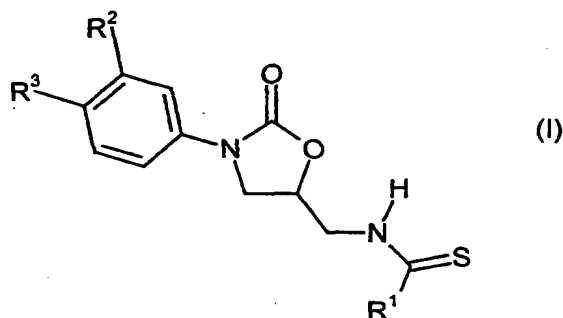
Ausbeute: 142 mg,  $R_F = 0,19$  (Dichlormethan/Methanol 100:3)

- 5 In Analogie zu Beispiel 10 werden aus den literaturbekannten Aminen die folgenden Beispiele erhalten:

Bsp.	Struktur	Ausbeute %	$R_F$ (Dichlormethan/ Methanol)
11		25	0,4 (10:1)
12		60	0,57 (10:1)

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



5 worin

$R^1$  -OR<sup>4</sup>, worin R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl ist, oder

10 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ist, worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl, das gegebenenfalls über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, bedeuten,

$R^2$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, Hydroxy oder Halogen ist,

15  $R^3$  eine gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte, carbomono-, bi- oder tricyclische Gruppe oder eine gesättigte, ungesättigte und/oder aromatische, gegebenenfalls kondensierte und/oder substituierte, heteromono-, heterobi- oder heterotricyclische Gruppe ist, oder

20  $R^3$   $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}R^7$ , worin R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, oder

$\begin{array}{c} \text{N}-\text{R}^8 \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^7 \end{array}$  ist, worin  $\text{R}^7$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^8$  - $\text{NR}^7\text{R}^9$ , worin  $\text{R}^9$  unabhängig wie  $\text{R}^7$  oben definiert und  $\text{R}^9$  Wasserstoff, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )Alkyl oder ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ )-Cycloalkyl ist, oder - $\text{OR}^7$  ist, worin  $\text{R}^7$  wie oben definiert ist, oder

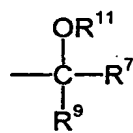
5

$\text{R}^3$  Halogen,

( $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ )Alkynyl,

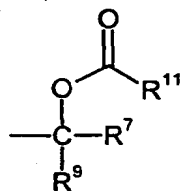
10

$\begin{array}{c} \text{N}-\text{R}^{10} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^7 \end{array}$ , worin  $\text{R}^{10}$   $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^7$ , worin  $\text{R}^7$  wie oben definiert, ist,

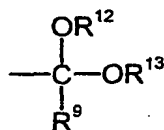


, worin  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^9$  wie oben definiert sind, und  $\text{R}^{11}$  Wasserstoff oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )Alkyl ist,

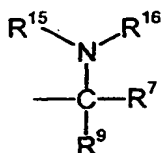
15



, worin  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{11}$  wie oben definiert sind,

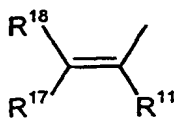


, worin  $\text{R}^9$  wie oben definiert ist und  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl sind oder gemeinsam eine  $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ Alkandiylgruppe bilden,



5

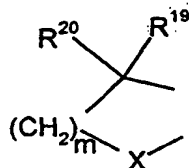
, worin  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^9$  wie oben definiert sind, und  $\text{R}^{15}$  und  $\text{R}^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl oder  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ Cyclo-alkyl sind, oder

 $\text{R}^3$ 

10

ist, worin  $\text{R}^{11}$  wie oben definiert ist,  $\text{R}^{17}$  und  $\text{R}^{18}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl,  $-\text{NO}_2$  oder  $-\text{CN}$  sind, oder

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  gemeinsam eine Gruppe der Formel



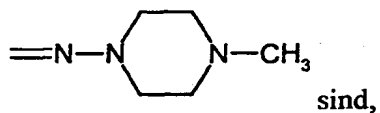
15

bilden, worin  $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,  $\text{X}$   $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  oder  $-\text{NR}^{11}$  ist, worin  $\text{R}^{11}$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^{19}$  und  $\text{R}^{20}$  beide Wasserstoff, Wasserstoff und Hydroxy, Wasserstoff und  $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$  oder zusammen  $=\text{O}$ ,  $=\text{NOH}$ ,  $=\text{NOR}^{21}$ , worin  $\text{R}^{21}$   $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl ist,

$=\text{N}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^{22}$ , worin  $\text{R}^{22}$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkyl ist,

- 36 -

$C_4$ )Alkyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl,  $(C_3-C_4)$ Cycloalkyl oder  $-OR^{21}$  ist, worin  $R^{21}$  wie oben definiert ist, oder

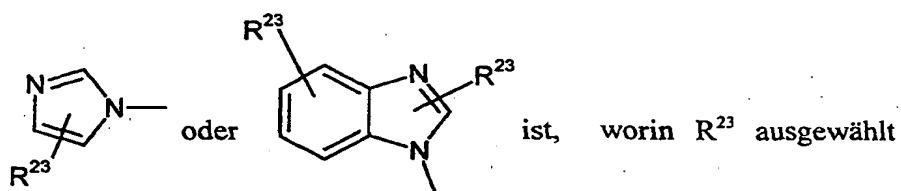


5 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

$R^3$  ausgewählt wird aus den Gruppen der Formeln:

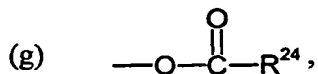
10



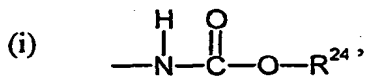
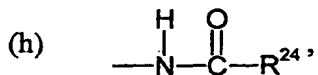
wird, aus der Gruppe der Substituenten die besteht aus:

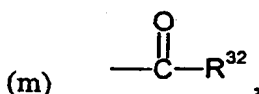
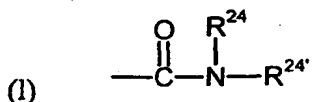
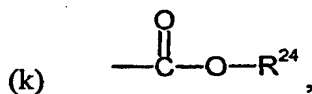
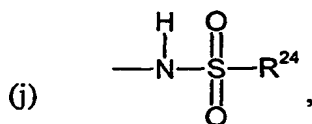
- (a) Wasserstoff
- (b) Halogen,
- (c)  $-OR^{24}$ ,
- (d)  $-SR^{24}$ ,
- (e)  $-S(O)_nR^{24}$ , worin n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist,
- (f) Cyano,

15



20



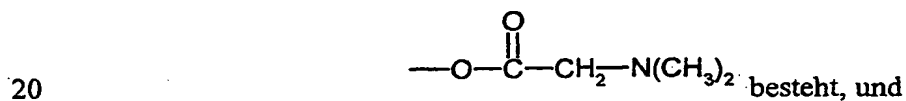


5 (n) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl ist, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe der oben genannten Substituenten (a) bis (m) ausgewählt werden,

10 (q) Phenyl ist, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe der oben genannten Substituenten (a) bis (n) ausgewählt werden,

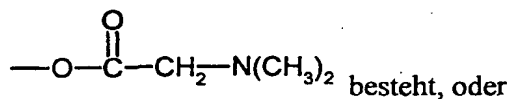
worin R<sup>24</sup> und R<sup>24'</sup> unabhängig ausgewählt werden aus:

- 15 (a) Wasserstoff,  
 (b) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, die wahlweise substituiert sein können mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Fluor, Chlor, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyloxy, oder



- (c) Phenyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Acyloxy, oder

- 38 -



$R^3$  Phenyl oder Pyridyl ist, die wahlweise substituiert sein können mit  $R^{25}$  und  $R^{26}$ , worin  $R^{26}$  ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

- (a) Wasserstoff,
- (b) Halogen,
- (c)  $-R^{27}$  und  $-OR^{27}$ , worin  $R^{27}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ Alkyl ist,
- (d)  $-NO_2$ , und

$R^{25}$  ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

- (a) Wasserstoff,
- (b)  $(C_1-C_8)$ Alkyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die besteht aus:

- Halogen;
- $-OH$ ,
- Oxo, daß nicht in  $\alpha$ -Position vorliegt,
- $-S(O)_oR^{28}$ , worin o eine ganze Zahl von 0, 1 oder 2 ist und  $R^{28}$   $(C_1-C_4)$ Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ Cycloalkyl ist,
- $-NR^{29}R^{30}$  ist, worin  $R^{29}$  und  $R^{30}$  gleich oder verschieden sind, und Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ Alkyl,  $(C_1-C_8)$ Cycloalkyl,  $\text{---(CH}_2)_m\text{---OR}^{31}$ , worin m eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3 ist und  $R^{31}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ Alkyl ist,  $\text{---(O)}_p\text{---(CH}_2)_m\text{---NR}^{32}R^{33}$ , worin m wie oben definiert und p 0 oder 1 ist und  $R^{32}$  und  $R^{33}$  gleich oder verschieden und Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ Alkyl sind

oder gemeinsam eine (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)Alkandiyl-Gruppe bilden,  
 oder R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> gemeinsam -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- oder  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>31</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, worin R<sup>31</sup> wie oben definiert  
 ist, bilden,

5

- (c) (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)Alkenyl,
- (d) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl,
- (h) -OR<sup>29</sup>, worin R<sup>29</sup> wie oben definiert ist,
- (i) Cyano,
- (j) -S(O)<sub>o</sub>R<sup>34</sup>, worin o wie oben definiert ist und R<sup>34</sup>

10

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, das wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, -NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> ist, worin R<sup>29</sup> und R<sup>30</sup> wie oben definiert sind, und

15

$\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---O---R}^{32}$  besteht, worin R<sup>32</sup> wie oben definiert ist,

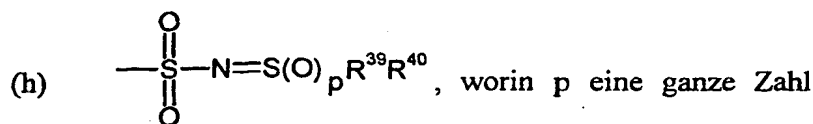
20

- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)Alkenyl,
- -NR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>, worin R<sup>35</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl ist und R<sup>36</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)Alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -OR<sup>37</sup>, worin R<sup>37</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist, oder -NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup> ist, worin R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> wie oben definiert sind,
- -N<sub>3</sub>,

25

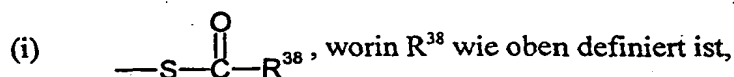
- $\text{---}\overset{\text{H}}{\underset{\text{N}}{\mid}}\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---R}^{38}$ , worin R<sup>38</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,

daß wahlweise mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann,



von 0 oder 1 ist und  $\text{R}^{39}$  und  $\text{R}^{40}$  unabhängig voneinander  $(\text{C}_1\text{--C}_2)$ Alkyl oder gemeinsam eine  $(\text{C}_3\text{--C}_5)$ Alkandiyl Gruppe bilden,

5



(j) Tetrazolyl,

(k)  $\text{—NR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

(l)  $\text{—N(R}^{29})\text{COR}^{38}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

10

(m)  $\text{—NR}^{29}\text{S(O)}_o\text{R}^{38}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$ , o und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

(n)  $\text{—CONR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

(o)  $\text{—COR}^{41}$ , worin  $\text{R}^{41}$

15

- Wasserstoff
- $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ Alkyl, daß wahlweise mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann,

20

- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ Alkyl, daß wahlweise mit  $\text{—OR}^{37}$ ,  $\text{—OC(O)R}^{37}$ , worin  $\text{R}^{37}$  jeweils wie oben definiert ist,  $\text{—NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,  $\text{—S(O)}_o\text{R}^{28}$ , worin o und  $\text{R}^{28}$ , wie oben definiert sind,

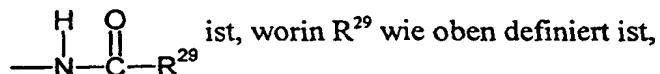
25

- $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ Cycloalkyl,
- $(\text{C}_2\text{--C}_5)$ Alkenyl, wahlweise substituiert mit  $\text{—CHO}$ , oder  $\text{—CO}_2\text{R}^{37}$  ist,

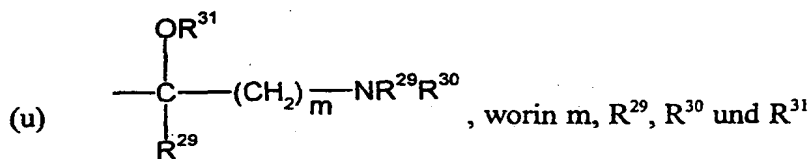
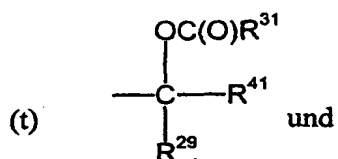
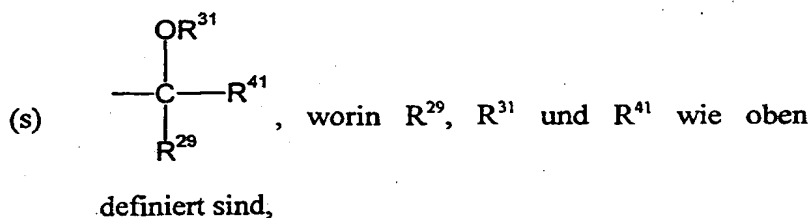
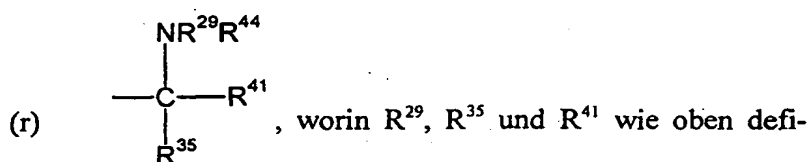
(p)  $\text{—C(=NR}^{42})\text{R}^{41}$ , worin  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^{42}$   $\text{—NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

- 41 -

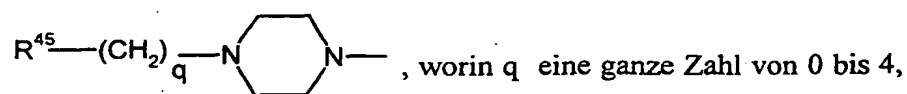
-OR<sup>29</sup>, worin R<sup>29</sup> wie oben definiert ist, oder



- (q) -C(R<sup>41</sup>)(OR<sup>43</sup>)(OR<sup>43'</sup>), worin R<sup>41</sup> wie oben definiert ist, und R<sup>43</sup> und R<sup>43'</sup> gleich oder verschieden sein können und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl sind oder gemeinsam eine (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkandiylgruppe bilden,



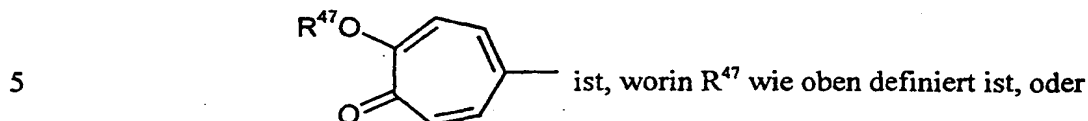
R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel:



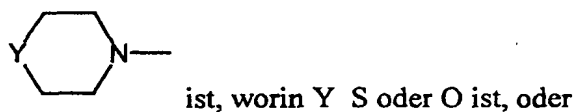
und R<sup>45</sup> -COR<sup>46</sup>, worin R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl ist, daß mit Hydroxy sub-

stituiert sein kann, oder  $-C(O)-O-R^{47}$  ist, worin  $R^{47}$   $(C_1-C_6)$ Alkyl ist, oder

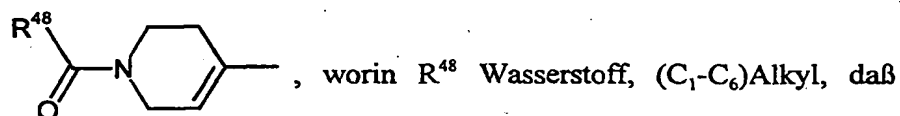
$R^3$  eine Gruppe der Formel:



$R^3$  eine Gruppe der Formel:

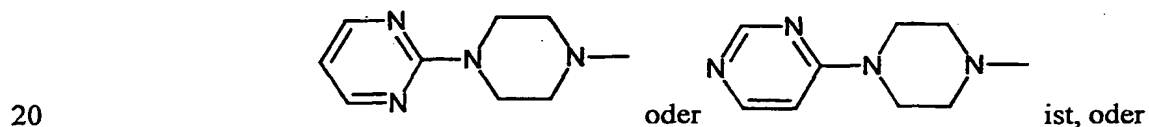


10  $R^3$  eine Gruppe der Formel:



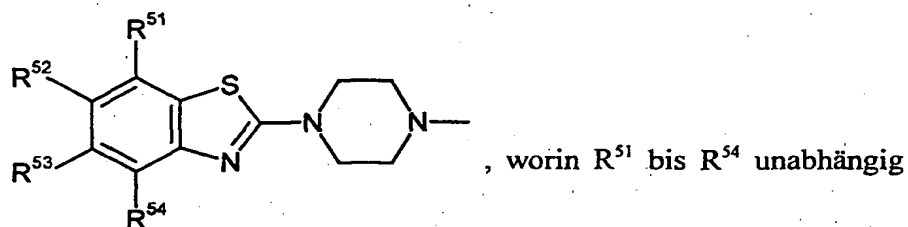
15 wahlweise einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus OH, CN oder Halogen, aufweisen kann,  $-(CH_2)_r-(C_6-C_{10})$ Aryl, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, oder  $-(CH_2)_r-OR^{49}$  ist, worin r wie oben definiert ist, und  $R^{49}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $-(CH_2)_r-(C_6-C_{10})$ Aryl, worin r wie oben definiert ist, oder  $-C(O)R^{50}$  ist, worin  $R^{50}$   $(C_1-C_6)$ Alkyl ist, oder

$R^3$  eine Gruppe der Formel:



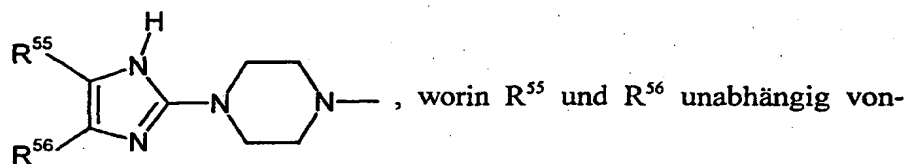
$R^3$  eine Gruppe der Formel:

- 43 -



voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff,  $-NO_2$  und Halogen,  
oder

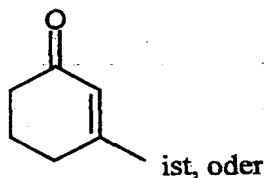
5  $R^3$  eine Gruppe der Formel:



einander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $(C_3-C_8)$ Cycloalkyl oder Phenyl  
sind oder gemeinsam eine  $(C_1-C_6)$ Alkandiylgruppe bilden, oder

10

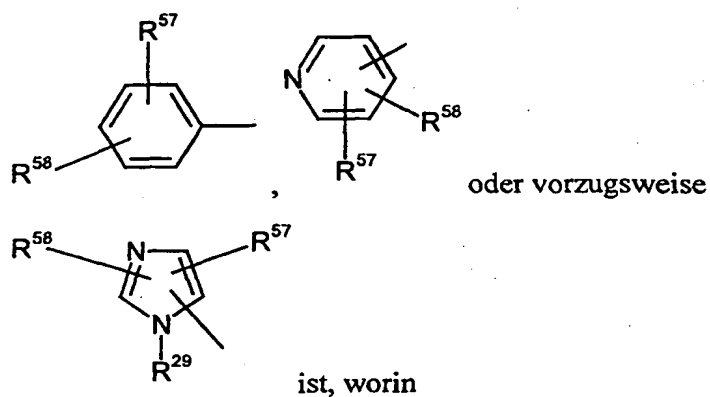
$R^3$  eine Gruppe der Formel:



15

$R^3$  eine Gruppe der Formel:

- 44 -



$R^{29}$  wie oben definiert ist,

5

$R^{57}$  ausgewählt wird aus der Gruppe der Substituenten, die besteht aus:

10

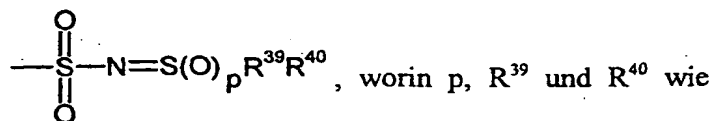
- (a) Wasserstoff,
- (b)  $-\text{NO}_2$ ,
- (c)  $-\text{S}(\text{O})_o \text{R}^{59}$  worin  $o$  wie oben definiert ist und  $\text{R}^{59}$  ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )Alkyl, daß wahlweise durch einen oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt werden aus der Gruppe die besteht aus,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind, und  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{37}$ , worin  $\text{R}^{37}$  wie oben definiert ist; ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ )Alkenyl oder  $-\text{NR}^7\text{R}^{60}$  ist, worin  $\text{R}^7$  wie oben definiert ist und  $\text{R}^{60}$   $\text{R}^{22}$  oder  $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$  ist, worin  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{32}$  und  $\text{R}^{33}$  wie oben definiert sind,

15

- (d) Tetrazolyl,

20

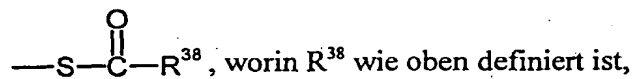
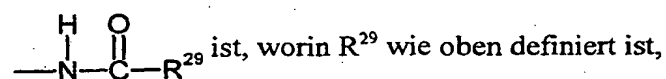
- (e)



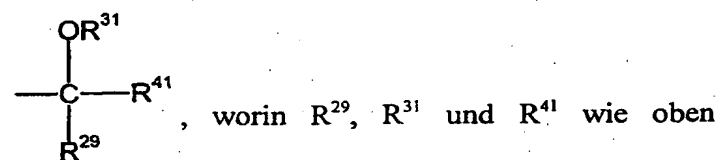
oben definiert sind,

- (f)  $-\text{SH}$

(g)

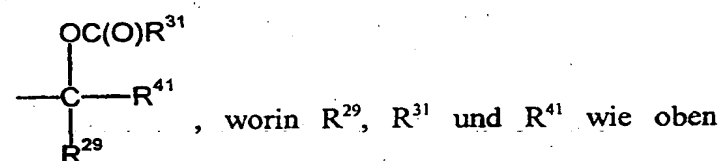
(h)  $-\text{COR}^{41}$ , worin  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert ist,(i)  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,(j)  $-\text{C}(=\text{NR}^{42})\text{R}^{41}$ , worin  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^{42}$   $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,  $-\text{OR}^{29}$ , worin  $\text{R}^{29}$  wie oben definiert ist, oder

(k)



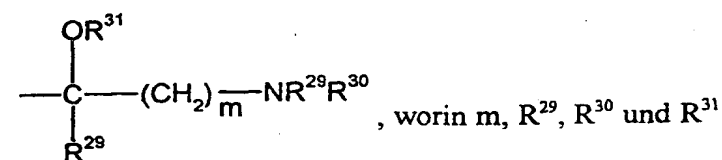
definiert sind,

(l)



definiert sind,

(m)



wie oben definiert sind,

(n)  $-\text{CN}$ (o)  $-\text{OR}^{29}$ , worin  $\text{R}^{29}$  wie oben definiert ist,

(p) Halogen,

(q)  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert sind,

(r)

$$\begin{array}{c} \text{R}^{29} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}^{38} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

5

(s)

$$\begin{array}{c} \text{R}^{29} \\ | \\ -\text{N}-\text{S}-(\text{O})_o-\text{R}^{38} \end{array}$$
, worin o,  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{38}$  wie oben definiert sind,

(t)  $-\text{C}(\text{R}^{41})(\text{OR}^{43})(\text{OR}^{43'})$ , worin  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert ist, und  $\text{R}^{43}$  und  $\text{R}^{43'}$  gleich oder verschieden sein können und  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ Alkyl sind oder gemeinsam eine  $(\text{C}_2-\text{C}_3)$ Alkandiylgruppe bilden,

10

(u)

$$\begin{array}{c} \text{NR}^{29}\text{R}^{44} \\ | \\ -\text{C}-\text{R}^{41} \\ | \\ \text{R}^{35} \end{array}$$
, worin  $\text{R}^{29}$ ,  $\text{R}^{35}$  und  $\text{R}^{41}$  wie oben definiert sind, und  $\text{R}^{44}$   $-\text{R}^{29}$  oder  $-\text{NR}^{29}\text{R}^{31}$  ist, worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{31}$  wie oben definiert sind,

15

(v)  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ Alkyl, das wahlweise substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die besteht aus:

- Halogen;
- $-\text{OH}$ ,
- Oxo, daß nicht in  $\alpha$ -Position vorliegt,
- $-\text{S}(\text{O})_o\text{R}^{28}$ , worin o und  $\text{R}^{28}$  wie oben definiert sind, oder
- $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ , worin  $\text{R}^{29}$  und  $\text{R}^{30}$  wie oben definiert ist,

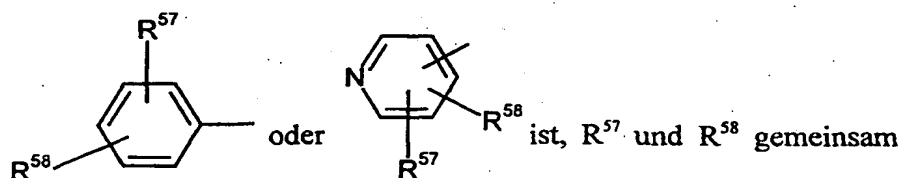
25

(w)  $(\text{C}_2-\text{C}_5)$ Alkenyl, und

(x) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, und

R<sup>58</sup> Wasserstoff, Halogen, OR<sup>37</sup>, worin R<sup>37</sup> wie oben definiert ist,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, oder NO<sub>2</sub> ist,

5 oder wenn R<sup>3</sup>



einen sechsgliedrigen carbocyclischen Ring bilden können.

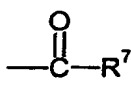
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

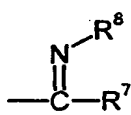
10

R<sup>1</sup> -OR<sup>4</sup>, worin R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl ist, oder -NHR<sup>5</sup> worin R<sup>5</sup> Wasserstoff  
oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)Alkyl ist

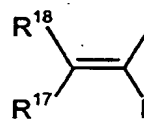
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Halogen ist,

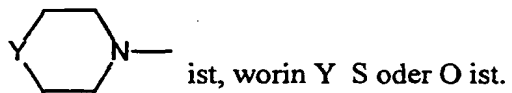
15

R<sup>3</sup> , worin R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist,

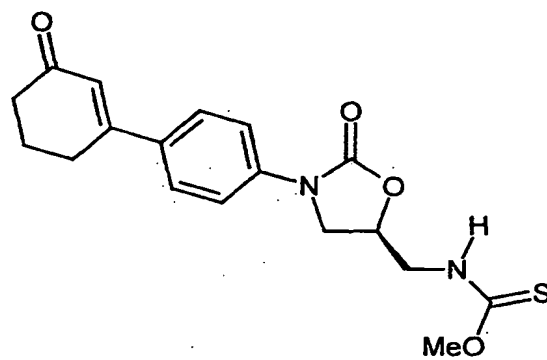
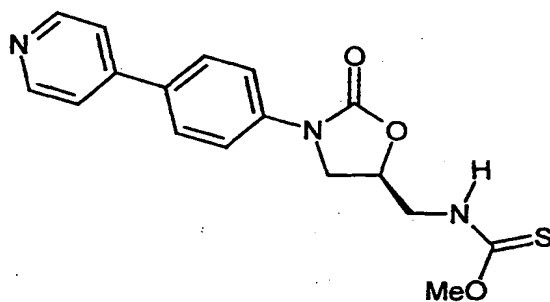
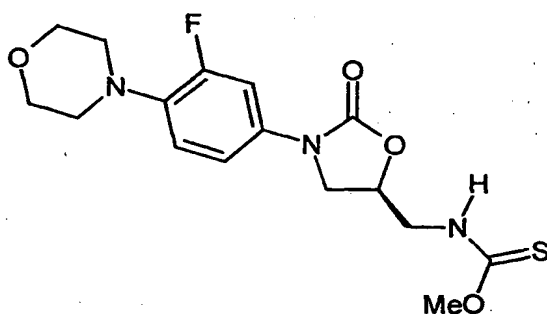
, worin R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl ist und R<sup>8</sup> -OR<sup>7'</sup> ist, worin R<sup>7'</sup> wie  
oben definiert ist,

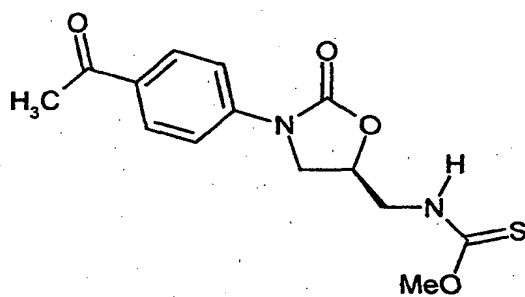
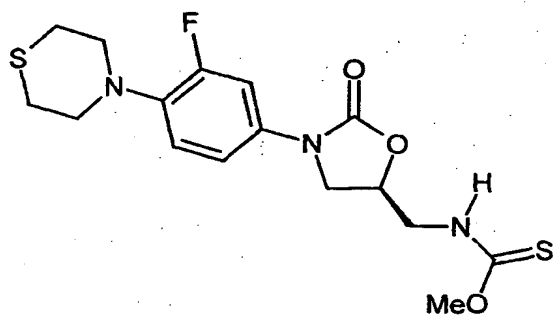
20

, worin R<sup>11</sup> wie oben definiert ist, R<sup>17</sup> Wasserstoff und  
R<sup>18</sup> -CN oder -NO<sub>2</sub> ist oder R<sup>17</sup> -CN oder -NO<sub>2</sub> und R<sup>18</sup> Wasserstoff  
ist,  
Pyridyl oder

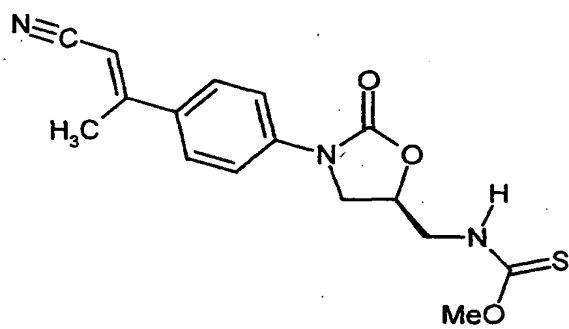
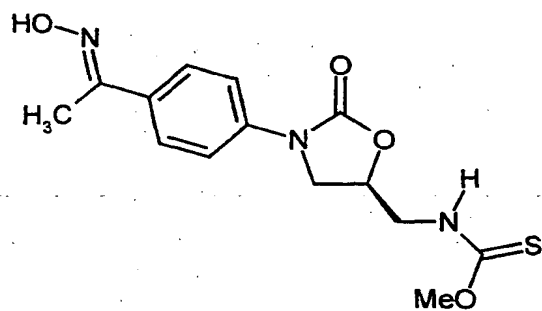


4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, die ausgewählt werden aus der  
5 Gruppe der Verbindungen, die besteht aus:

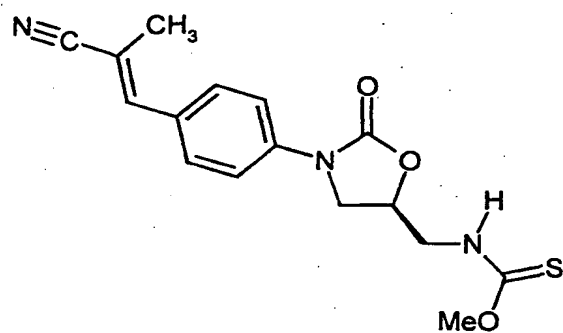
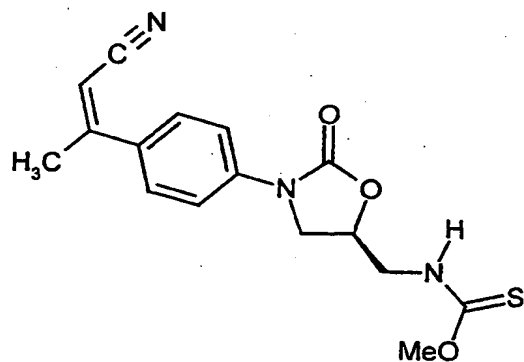




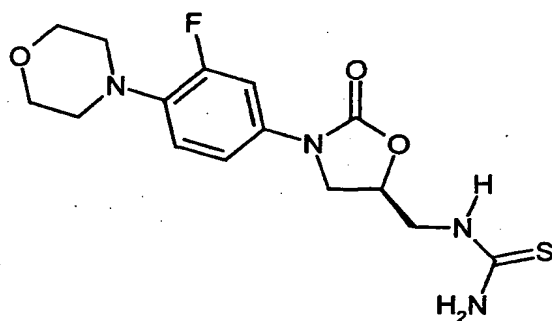
5

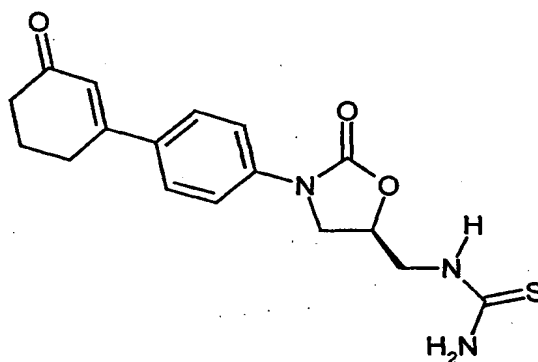
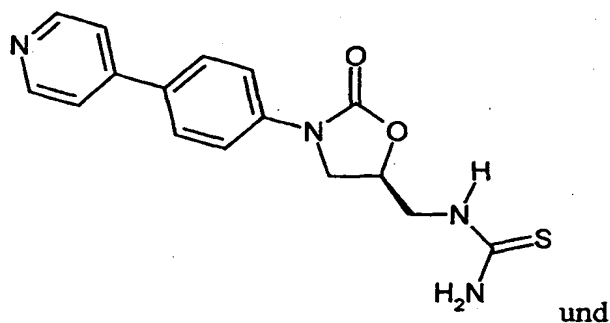


- 50 -



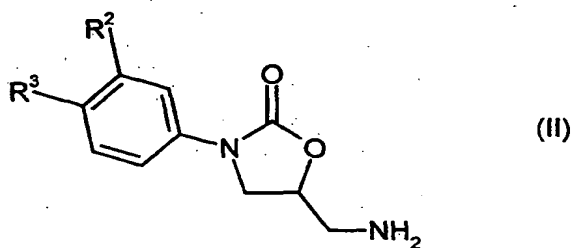
5



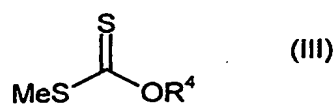


5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, worin

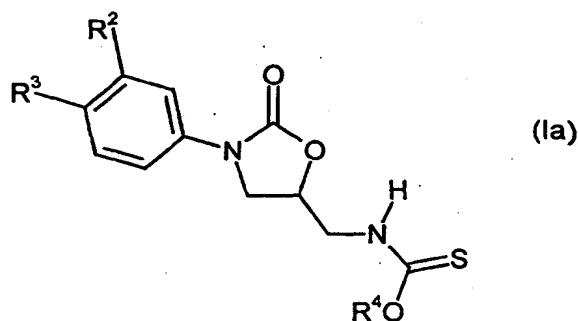
a) Verbindungen der Formel (II)



worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, oder deren Salze mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



worin  $R^4$  wie im Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt werden, um Verbindungen der Formel (Ia)

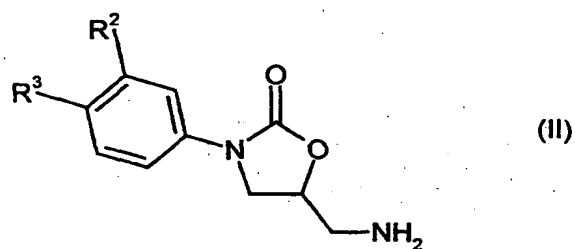


5

worin  $R^4$  wie im Anspruch 1 definiert ist, oder ein Salz davon zu erhalten oder

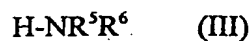
10

(b) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin  $R^2$  und  $R^3$  wie im Anspruch 1 definiert sind, zunächst in inerten Lösungsmitteln mit  $S=CCl_2$  und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

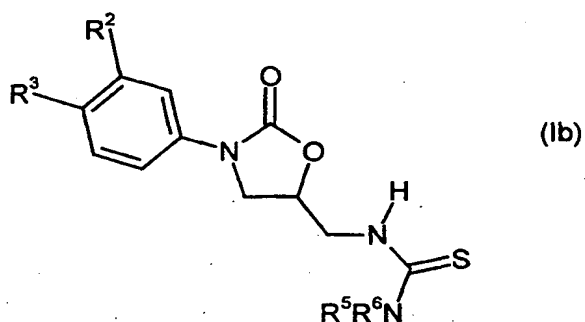
15



worin  $R^5$  und  $R^6$  wie im Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt werden, um Verbindungen der Formel (Ib) zu erhalten

20

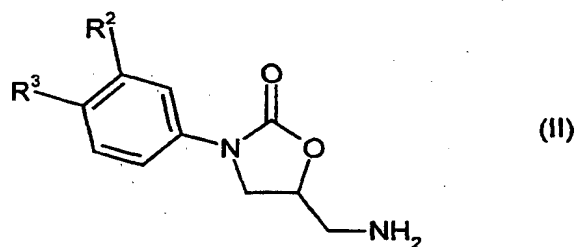
- 53 -



worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  wie im Anspruch 1 definiert sind, oder

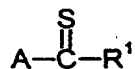
5

(c) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin  $R^2$  und  $R^3$  wie im Anspruch 1 definiert sind, in inerten Lösungsmitteln mit Verbindungen der Formel (IV)

10

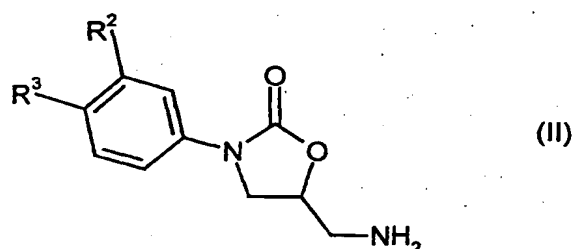


worin A für Halogen, bevorzugt für Chlor, steht, umgesetzt werden, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten, oder

15

(d) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

- 54 -



5        worin  $R^2$  und  $R^3$  wie im Anspruch 1 definiert sind, mit  
Ethyldithiocarboxylaten und Triethylamin und im Fall  $R^1 = -NR^5R^6$   
mit Thioisocyanaten in inerten Lösungsmitteln umgesetzt werden, um  
Verbindungen der Formel (I) zu erhalten.

6.        Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.
7.        Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 in  
10        einer Mischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger-  
stoff umfaßt.
8.        Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medi-  
kamentes zur Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/EP 99/08469**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D263/20 C07D413/10 A61K31/421 A61K31/422 A61P31/04 C07D413/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 789 025 A (BAYER AG) 13 August 1997 (1997-08-13) claims	1-8
A	EP 0 312 000 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 19 April 1989 (1989-04-19) claims	1-8
A	EP 0 352 781 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 31 January 1990 (1990-01-31) cited in the application claims	1-8
A	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13 May 1993 (1993-05-13) cited in the application claims	1-8
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"S" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 March 2000</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">16/03/2000</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac (+31-70) 340-3018		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Henry, J</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/08469

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 07271 A (THE UPJOHN COMPANY) 16 March 1995 (1995-03-16) cited in the application	1-8
P,X	WO 99 12914 A (HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD) 18 March 1999 (1999-03-18) abstract page 99 -page 106; claims	1-8
P,X	WO 98 54161 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 3 December 1998 (1998-12-03) claims	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0789025 A	13-08-1997	DE 19604223 A	07-08-1997
		AU 1251697 A	14-08-1997
		BG 101193 A	26-02-1999
		BR 9700885 A	27-10-1998
		CA 2196862 A	07-08-1997
		CN 1160051 A	24-09-1997
		CZ 9700340 A	13-08-1997
		HR 970048 A	30-04-1998
		HU 9700358 A	28-07-1998
		JP 9316073 A	09-12-1997
		NO 970511 A	07-08-1997
		NZ 314179 A	23-12-1998
		PL 318277 A	18-08-1997
		SG 50791 A	20-07-1998
		SK 15897 A	08-10-1997
		TR 9700092 A	21-08-1997
		US 5792765 A	11-08-1998
EP 0312000 A	19-04-1989	AT 73783 T	15-04-1992
		AU 2396288 A	20-04-1989
		CA 1320730 A	27-07-1993
		DE 3869310 A	23-04-1992
		DK 573988 A	17-04-1989
		FI 884755 A	17-04-1989
		GR 3004973 T	28-04-1993
		HU 49864 A,B	28-11-1989
		IE 60426 B	13-07-1994
		IL 88047 A	15-11-1992
		JP 1132570 A	25-05-1989
		NO 174551 B	14-02-1994
		NZ 226582 A	26-06-1990
		PT 88765 B	31-12-1992
		SU 1616517 A	23-12-1990
		US 4942183 A	17-07-1990
		ZA 8807683 A	27-06-1990
EP 0352781 A	31-01-1990	US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B	09-04-1992
		AU 3911589 A	01-02-1990
		CA 1337526 A	07-11-1995
		DK 374389 A	30-01-1990
		FI 893618 A	30-01-1990
		HU 58062 A	28-01-1992
		JP 2124877 A	14-05-1990
		JP 2899319 B	02-06-1999
		NO 893076 A	30-01-1990
		NZ 230108 A	25-10-1991
		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
WO 9309103 A	13-05-1993	US 5254577 A	19-10-1993
		ZA 8905778 A	27-03-1991
		AT 146783 T	15-01-1997
		AU 667198 B	14-03-1996
		AU 2689892 A	07-06-1993
		CA 2119556 A	13-05-1993
		DE 69216251 D	06-02-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9309103 A		DE 69216251 T	15-05-1997
		DK 610265 T	09-06-1997
		EP 0610265 A	17-08-1994
		GR 3022340 T	30-04-1997
		JP 7500603 T	19-01-1995
		US 5565571 A	15-10-1996
		US 5801246 A	01-09-1998
		US 5654428 A	05-08-1997
		US 5756732 A	26-05-1998
		US 5654435 A	05-08-1997
		US 5929248 A	27-07-1999
W0 9507271 A	16-03-1995	AT 185804 T	15-11-1999
		AU 687866 B	05-03-1998
		AU 7557094 A	27-03-1995
		CA 2168560 A	16-03-1995
		CN 1130379 A	04-09-1996
		DE 69421285 D	25-11-1999
		DE 69421285 T	24-02-2000
		EP 0717738 A	26-06-1996
		JP 9502436 T	11-03-1997
		NZ 271805 A	26-02-1998
		US 5880118 A	09-03-1999
		ZA 9405894 A	05-02-1996
W0 9912914 A	18-03-1999	AU 9001598 A	29-03-1999
		JP 11158164 A	15-06-1999
W0 9854161 A	03-12-1998	AU 7488398 A	30-12-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/08469

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/20 C07D413/10 A61K31/421 A61K31/422 A61P31/04  
C07D413/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 789 025 A (BAYER AG) 13. August 1997 (1997-08-13) Ansprüche	1-8
A	EP 0 312 000 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 19. April 1989 (1989-04-19) Ansprüche	1-8
A	EP 0 352 781 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 31. Januar 1990 (1990-01-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-8
A	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13. Mai 1993 (1993-05-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-8
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

10. März 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

16/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 07271 A (THE UPJOHN COMPANY) 16. März 1995 (1995-03-16) in der Anmeldung erwähnt	1-8
P,X	WO 99 12914 A (HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD) 18. März 1999 (1999-03-18) abstract Seite 99 -Seite 106; Ansprüche	1-8
P,X	WO 98 54161 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) Ansprüche	1-8

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intel. Klass. Altkennzeichen

PCT/EP 99/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0789025 A	13-08-1997	DE 19604223 A	07-08-1997
		AU 1251697 A	14-08-1997
		BG 101193 A	26-02-1999
		BR 9700885 A	27-10-1998
		CA 2196862 A	07-08-1997
		CN 1160051 A	24-09-1997
		CZ 9700340 A	13-08-1997
		HR 970048 A	30-04-1998
		HU 9700358 A	28-07-1998
		JP 9316073 A	09-12-1997
		NO 970511 A	07-08-1997
		NZ 314179 A	23-12-1998
		PL 318277 A	18-08-1997
		SG 50791 A	20-07-1998
		SK 15897 A	08-10-1997
		TR 9700092 A	21-08-1997
		US 5792765 A	11-08-1998
EP 0312000 A	19-04-1989	AT 73783 T	15-04-1992
		AU 2396288 A	20-04-1989
		CA 1320730 A	27-07-1993
		DE 3869310 A	23-04-1992
		DK 573988 A	17-04-1989
		FI 884755 A	17-04-1989
		GR 3004973 T	28-04-1993
		HU 49864 A, B	28-11-1989
		IE 60426 B	13-07-1994
		IL 88047 A	15-11-1992
		JP 1132570 A	25-05-1989
		NO 174551 B	14-02-1994
		NZ 226582 A	26-06-1990
		PT 88765 B	31-12-1992
		SU 1616517 A	23-12-1990
		US 4942183 A	17-07-1990
		ZA 8807683 A	27-06-1990
EP 0352781 A	31-01-1990	US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B	09-04-1992
		AU 3911589 A	01-02-1990
		CA 1337526 A	07-11-1995
		DK 374389 A	30-01-1990
		FI 893618 A	30-01-1990
		HU 58062 A	28-01-1992
		JP 2124877 A	14-05-1990
		JP 2899319 B	02-06-1999
		NO 893076 A	30-01-1990
		NZ 230108 A	25-10-1991
		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
		US 5254577 A	19-10-1993
		ZA 8905778 A	27-03-1991
WO 9309103 A	13-05-1993	AT 146783 T	15-01-1997
		AU 667198 B	14-03-1996
		AU 2689892 A	07-06-1993
		CA 2119556 A	13-05-1993
		DE 69216251 D	06-02-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP. 99/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9309103 A		DE 69216251 T	15-05-1997
		DK 610265 T	09-06-1997
		EP 0610265 A	17-08-1994
		GR 3022340 T	30-04-1997
		JP 7500603 T	19-01-1995
		US 5565571 A	15-10-1996
		US 5801246 A	01-09-1998
		US 5654428 A	05-08-1997
		US 5756732 A	26-05-1998
		US 5654435 A	05-08-1997
		US 5929248 A	27-07-1999
WO 9507271 A	16-03-1995	AT 185804 T	15-11-1999
		AU 687866 B	05-03-1998
		AU 7557094 A	27-03-1995
		CA 2168560 A	16-03-1995
		CN 1130379 A	04-09-1996
		DE 69421285 D	25-11-1999
		DE 69421285 T	24-02-2000
		EP 0717738 A	26-06-1996
		JP 9502436 T	11-03-1997
		NZ 271805 A	26-02-1998
		US 5880118 A	09-03-1999
		ZA 9405894 A	05-02-1996
WO 9912914 A	18-03-1999	AU 9001598 A	29-03-1999
		JP 11158164 A	15-06-1999
WO 9854161 A	03-12-1998	AU 7488398 A	30-12-1998